

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/19, 31/70	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/47502 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Oktober 1998 (29.10.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/02318 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. April 1998 (20.04.98) (30) Prioritätsdaten: 197 16 713.6 21. April 1997 (21.04.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): PAZ ARZNEIMITTEL-ENTWICKLUNGSGESELLSCHAFT MBH [DE/DE]; In der Schildwacht 13, D-65933 Frankfurt am Main (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BANG, Holger [DE/DE]; Hofmannstrasse 118, D-91052 Erlangen (DE). BRUNE, Kay [DE/DE]; Weiherackerweg 17, D-91080 Rathsberg (DE). GEISSLINGER, Gerd [DE/DE]; Geiwitzenweg 29, D-91085 Weisendorf (DE). PAHL, Andreas [DE/DE]; Ritzer Strasse 13, D-91054 Erlangen (DE). SCHEUREN, Nicole [DE/DE]; Drausnickstrasse 30, D-91052 Erlangen (DE). NEUPERT, Werner [DE/DE]; Reuthlehenstrasse 38, D-91056 Erlangen (DE). (74) Anwälte: WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, D-81679 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>einreichen.</i>
(54) Title: IBUPROFEN THIOESTERS AS INHIBITORS OF Nf- κ B-DEPENDENT PAIN AND INFLAMMATION MEDIATOR FORMATION (54) Bezeichnung: IBUPROFENTHIOESTER ALS HEMMER DER Nf- κ B ABHÄNGIGEN BILDUNG VON MEDIATOREN VON ENTZÜNDUNG UND SCHMERZ (57) Abstract <p>The invention relates to medicaments containing Co-A thioesters of arylpropionic acids, arylacetic acids or acetylsalicylates, R-ibuprofen or ibuprofen racemates with up to 49 % S-ibuprofen or derivatives of the above-mentioned compounds, which are metabolized in an analog manner in the organism. According to the invention, said medicaments are used to indicate acute and/or chronic pain and all types of inflammations and to treat all other symptoms of inflammatory processes.</p> (57) Zusammenfassung <p>Arzneimittel, enthaltend CoA-Thioester von Arylpropionsäuren, Arylessigsäuren oder Acetylsalicylaten, R-Ibuprofen oder Razemate von Ibuprofen mit bis zu 49 % S-Ibuprofen oder Derivate der genannten Verbindungen, welche im Organismus in analoger Weise metabolisiert werden, werden erfindungsgemäß für die Indikationen akuter oder/und chronischer Schmerzen, Entzündungen jedweder Genese und zur Bekämpfung aller anderen Symptome von entzündlichen Prozessen verwendet.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Ibuprofenthioester als Hemmer der Nf- κ B abhängigen Bildung von Media-
toren von Entzündung und Schmerz

(CoA-Thioester von Arylpropionsäuren, Arylessigsäuren und Salicylaten
als Hemmer der Nf- κ B abhängigen Bildung von Mediatoren von Entzün-
dung und Schmerz)

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die spezifisch
und selektiv die Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nf-KB durch
entzündliche Stimuli blockieren und damit selektiv in die Entwicklung der
Symptome von Entzündung und Schmerz eingreifen.

Schmerz- und Rheumamittel sind die am meisten verwendeten Arznei-
stoffe weltweit. Sie bestehen im wesentlichen aus Substanzen, die die
Enzyme Cyclooxygenase 1 und 2 (PGHS-1 und PGHS-2) hemmen
(Frölich, TIBS, Januar 1997 (Vol. 18), S. 30)). Dadurch wird die Bildung
von bestimmten Entzündungsmediatoren, den Prostaglandinen, unter-
drückt und die Entstehung und Perpetuation von Entzündungssymptomen
wie Rötung, Schwellung, Erwärmung, Schmerz und eingeschränkte
Funktion blockiert (Vane and Botting (1996) Overview - mechanism of
action of anti-inflammatory drugs. In: Improved non-steroidal anti-
inflammatory drugs - COX-2 enzyme inhibitors. Ed.: Vane J.R., Botting
J., Botting R., S. 1-27, Lancaster: Kluwer Academic Publishers). Dabei
spielt es keine Rolle, ob die Entzündung auf der Basis von Verletzungen
(Traumen), Infektionen (Bakterien, Viren, Pilze), Tumoren oder immuno-
logischen Reaktionen (allergische Reaktionen, Autoimmunerkrankungen)
entsteht. Neuerdings wird ein weiterer spezifischerer Therapieansatz
versucht. Dabei soll der durch Entzündungsreize wie Phorbolester oder
Zytokine im Entzündungsgewebe erfolgende, zur Bildung unterschiedli-

cher Entzündungsmediatoren führende Aktivierungsprozess über die Hemmung des zentralen Transkriptionsfaktors $\text{Nf-}\kappa\text{B}$ unterbrochen werden (Bauerle and Henkel, Annu. Rev. Immunol. (1994) 12, S. 141-179; Barnes and Adcock, TiPS, Februar 1997 (Vol. 18), S. 46).

5

Die bisher verwendeten Inhibitoren der Produktion von Prostaglandinen, wie z.B. racemisches Ibuprofen, weisen alle unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, die z.T. auf der Hemmung der Prostaglandinproduktion durch die Cyclooxygenase 1 beruhen. Einige Organsysteme, wie z.B. die Magen-Darmschleimhaut, das Nierengewebe, die Lungenschleimhaut und Blutzellen bedürfen nämlich der andauernden Produktion von Prostaglandinen durch die konstitutiv vorhandene Cyclooxygenase 1. Bei Hemmung dieses Enzymsystems kommt es daher zu Schäden (Vane and Botting, supra). Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Substanzen zu finden, die nur oder überwiegend die Prostaglandinsynthese in Zusammenhang mit Entzündungsprozessen, d.h. besonders im entzündeten Gewebe verhindern, die Produktion in allen anderen Geweben aber nicht oder nur geringfügig tangieren. Solche Arzneistoffe sollten z.B. nur oder überwiegend in den für die Entzündungssymptomatik entscheidenden Zellen entstehen oder aktiviert werden und nur die in diesen Zellen bei Entzündungen gebildete Cyclooxygenase 2 und zusätzlich andere Entzündungsmediatoren in ihrer Bildung hemmen.

10
15
20

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Arzneimittel, enthaltend CoA-Thioester von Arylpropionsäuren, Arylessigsäuren oder Acetylsalicylaten, R-Ibuprofen oder Razemate von Ibuprofen mit bis zu 49 % S-Ibuprofen oder Derivate der genannten Verbindungen, welche im Organismus in analoger Weise metabolisiert werden.

25

Bei der Analyse der Enantiomeren von Arylpropionsäuren, d.h. bekannter antientzündlicher Arzneistoffe, zeigte sich, daß das als unwirksamer betrachtete R-Enantiomer des Ibuprofens (Evans, Eur. J. Clin. Pharmacol.

30

(1992) 42, 237-256; Klein, Therapiewoche Österreich, 8, Dezember 1993, Heft 12, 652-657) im Intermediärstoffwechsel zu R- und S-CoA-Thioestern metabolisiert wird (Menzel et al., Biochemical Pharmacology (1994), Vol. 48, Nr. 5, S. 1056-1058). Überraschenderweise erwiesen sich diese R- und S-Ibuprofen CoA-Thioester als potente und spezifische Hemmer der Aktivierung des nukleären Transkriptionsfaktors Nf- κ B (Abbildung 1). Als Ursache dieses überraschenden Befundes erwies sich, daß diese R- und S-CoA-Ibuprofenthioester zu einer Hemmung der Nf- κ B-abhängigen Transkription führen (Abbildung 2). Da der nukleäre Transkriptionsfaktor Nf- κ B für die Bildung einer Reihe von Eiweißstoffen (Zytokinen) und Enzymen (Cyclooxygenase 2) mit bekannt proinflammatorischen Eigenschaften verantwortlich ist (Barnes and Adcock, supra) erscheint der beobachtete neuartige Effekt der R- und S-Thioester von besonderer Bedeutung für die Hemmung, Verminderung und zeitliche Begrenzung von allen Symptomen akuter und chronischer Entzündungen. So ließ sich z.B. zeigen, daß die Induktion der Cyclooxygenase 2, die für die Bildung inflammatorischer Prostaglandine überwiegend verantwortlich ist (Seibert et al., Novel Molecular Approaches to Anti-Inflammatory Theory, 1995, Birkhäuser Verlag, Basel, AAS 46, S. 41) in Entzündungszellen (Monocyten des Blutes) durch die genannten Thioester blockiert wurde, indem die genannten Thioester nicht nur die Aktivierung von Nf- κ B hemmen, sondern auch die Bildung der Nf- κ B abhängigen Cyclooxygenase blockieren (Abbildung 2).

Als Konsequenz dieser Erfindung ergibt sich, daß die genannten Thioester des R-Enantiomers des Ibuprofens hochaktive Hemmer der Aktivierung von Nf- κ B durch entzündliche Stimuli und dadurch spezifische, antiphlogistische und analgetische Wirkstoffe sind. Sie hemmen besonders im entzündeten Gewebe die Bildung der Nf- κ B abhängigen Entzündungsmediatoren.

Gleiches gilt für R-Ibuprofen selbst, welches im Körper zu den genannten Thioestern metabolisiert wird. Es können im Prinzip im Rahmen der Erfindung auch Razemate von Ibuprofen mit bis zu 49 % S-Ibuprofen verwendet werden, da hierbei die Wirkung des R-Ibuprofens immer noch
5 die unerwünschten Wirkungen des S-Ibuprofens, welche in der Einleitung dargelegt wurden, überwiegt. Gleichfalls können Derivate der genannten Verbindungen verwendet werden, welche im Organismus in analoger Weise metabolisiert werden.

10 Außerdem liegen Anhaltspunkte dafür vor, daß dieselben Mechanismen auch mit Arylessigsäuren oder Acetylsalicylaten ablaufen. Diese Verbindungen sind daher im Rahmen der Erfindung mitumfaßt.

Die hier berichtete Beobachtung widerspricht dem Stand der Technik, die
15 bisher keinen eigenständigen pharmakologischen (antiphlogistischen oder analgetischen) Effekt für die Thioester des Ibuprofens oder des Prodrugs, R-Ibuprofen (A.M. Evans, Eur. J. Clin. Pharmacol. (1992) 42, S. 237-256; Klein, supra) vermutete. Dieser überraschende Befund führte zu der Erkenntnis, daß gerade diese Thioester, die entsprechenden Prodrugs und
20 galenische Produkte vorteilhaft therapeutisch verwendet werden können, weil durch ihre Verwendung eine Verminderung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei erhaltener Wirksamkeit zu erwarten ist. (Es wird ja nicht die für viele Organe wichtige Cyclooxygenase 1, s. oben, sondern unter anderem die im Entzündungsgewebe durch die entzündungsbedingte Aktivierung von Nf- κ B entstehende Cyclooxygenase 2 an
25 ihrer Entstehung gehindert.) Insbesondere die Ibuprofenthioester stellen somit ein neuartiges, bisher unbekanntes Wirkprinzip bei Entzündungen dar. Ihr Wirkungsspektrum ist vermutlich anders (breiter, vgl. z.B. A.S. Baldwin, Jr., Annu. Rev. Immunol. (1996) 14, 649-81) als dasjenige
30 bekannter Hemmer von Cyclooxygenasen, da verschiedene Nf- κ B abhängige Mediatoren vermindert gebildet werden. Ihr Nebenwirkungsspektrum ist vermutlich geringer, da keine Cyclooxygenase 1-Hemmung erfolgt.

Im Rahmen der Erfindung scheint es außerdem möglich, andere Nf- κ B abhängigen Prozesse zu hemmen, die wiederum die Grundlage anderer Krankheiten oder unangenehmer Erscheinungen sind. Dies sind z.B. die Entstehung und das Wachstum von Tumoren, Autoimmunerkrankungen, allergische Reaktionen etc. Im Prinzip kann daher das erfindungsgemäße Arzneimittel für die Prophylaxe oder Behandlung aller derartiger Erscheinungsformen angewandt werden, die auf Nf- κ B abhängigen Prozessen beruhen.

Beispiele für Wirkstoffe im Sinne dieses Patents

1. R- und S-Ibuprofen -(CoA)- Thioester und deren im gleichen Sinn aktiven Derivate wie Ester, Salz und andere übliche chemische Verbindungen etc.

2. Alle Prodrugs der Ibuprofenthioester wie z.B. R-Ibuprofen und seine Derivate soweit sie im Organismus zu CoA-Thioestern metabolisiert werden.

3. Alle pharmakologisch im gleichen Sinn wirksamen Präparationen, z.B. razemische Gemische von R-Ibuprofen mit bis zu 49% S-Ibuprofen

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen, wie im Text bereits ausgeführt, die Grundlagen der vorliegenden Erfindung:

Abbildung 1

Einfluß von R-Ibuprofen-CoA-Thioester auf die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B in Jurkat-Zellen. Der Elektro Mobility-Shift Assay (DIG Gel Shift Kit, Boehringer Mannheim) zeigt, daß in Phorbol ester (TPA) stimulierten Jurkat-Zellen eine zweistündige Preinkubation mit unterschiedlichen Konzentrationen an R-Ibuprofenthioester (100, 10 und 1

ptm) eine Aktivierungshemmung von NF- κ B (Spur 3-5) bewirkt. Spur 1 zeigt die unstimulierten, Spur 2 die stimulierten Kontrollzellen.

Abb. 2: Hemmung der PGHS-2 durch R-Ibuprofenoyl-CoA.

5

Spur 1: 1.0 mM Ibuprofen, razemisch

Spur 2: 0.1 mM Ibuprofen, razemisch

Spur 3: 0.05 mM Ibuprofen, razemisch

Spur 4: 0.5 mM R-Ibuprofenoyl-CoA

10

Spur 5: 0.25 mM R-Ibuprofenoyl-CoA

Spur 6: 0.05 mM R-Ibuprofenoyl-CoA

Spur 7: Kontrolle, Medium + LPS

15 Inkubation von LPS-induzierten Monozyten (24 Std.). Die Abbildung zeigt, daß R-Ibuprofenoyl-CoA Thioester im Gegensatz zu razemischem Ibuprofen (R- und S-Ibuprofen) dosisabhängig zu einer Unterdrückung der Bildung von PGHS-2 (Cyclooxygenase-2) führt.

Methode nach: BRIDEAU, C., KARGMAN, S., LIU, S., DALLOB, A.L., EHRICH, E.W., RODGER, I.W. & CHAN, C.C. (1996). A human whole
20 blood assay for clinical evaluation of biochemical efficacy of cyclooxygenase inhibitors. Inflamm. Res., 45, 68-74.

Patentansprüche

1. Arzneimittel, enthaltend CoA-Thioester von Arylpropionsäuren,
5 Arylessigsäuren oder Acetylsalicylaten, R-Ibuprofen oder Razemate
von Ibuprofen mit bis zu 49 % S-Ibuprofen oder Derivate der
genannten Verbindungen, welche im Organismus in analoger
Weise metabolisiert werden.
- 10 2. Arzneimittel nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß es R- oder/und S-Ibuprofen-CoA-Thioester oder R-Ibuprofen
enthält.
- 15 3. Verwendung eines Arzneimittels nach Anspruch 1 oder 2 für die
Indikationen akuter oder/und chronischer Schmerz, Entzündungen
jedweder Genese und zur Bekämpfung aller anderen Symptome
von entzündlichen Prozessen.
- 20 4. Verwendung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 1 oder 2 zur
Hemmung von Nf- κ B-abhängigen Prozessen bei der Entstehung
oder dem Wachstum von Tumoren, bei Autoimmunerkrankungen
oder allergischen Reaktionen.

Hemmung der NF- κ B Aktivierung durch R-Ibuprofen-CoA-Thioester

Abb. 1

TPA	-	+	+	+	+
R-Ibuprofen-CoA-Thioester [μ M]	-	-	100	10	1

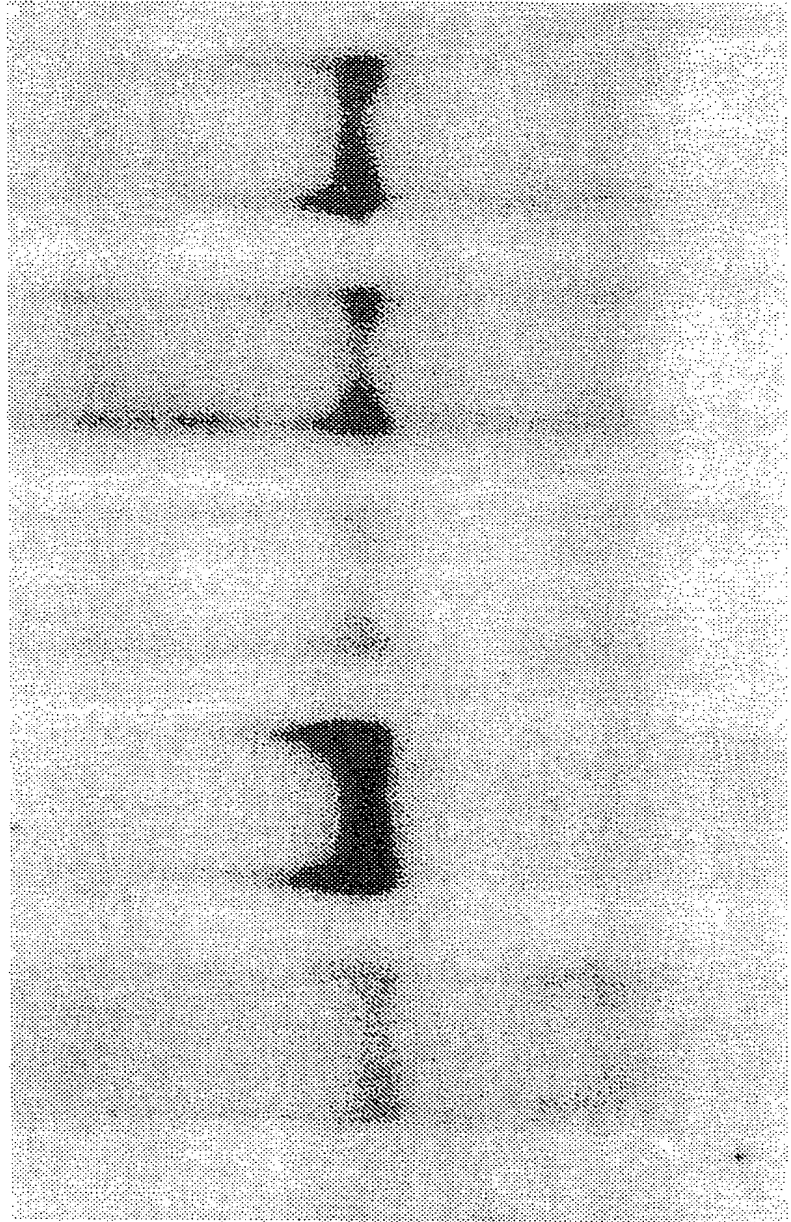
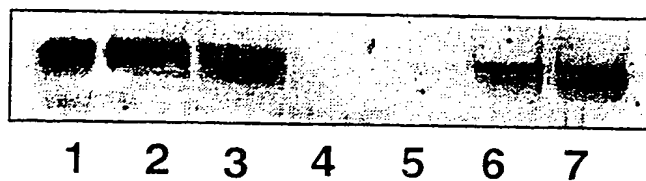


Abb. 2

72 kD-



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/EP 98/02318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/19 A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 299 558 A (GIST-BROCADES N.V.) 18 January 1989 see page 2, line 15 - line 17 ---	1-4
X	WO 93 10762 A (ALFATEC-PHARMA GMBH ET AL.) 10 June 1993 see page 8, line 4 - line 9; claims 18-22 ---	1-4
X	W. NEUPERT ET AL.: "STEREOSELECTIVE INHIBITION OF CYCLOOXYGENASE-1 (COX-1) AND COX-2 BY IBOPROFENOYL-CoA-THIOESTERS AND IBUPROFEN ENANTIOMERS" NAUNYN SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL., vol. 335, no. SUPPL., 11 - 13 March 1997, page R127 XP002077651 see abstract --- -/--	1-4



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 September 1998

Date of mailing of the international search report

28/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Theuns, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I. national Application No

PCT/EP 98/02318

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 97 48391 A (ADVANCED RESEARCH AND TECHNOLOGY INSTITUTE) 24 December 1997 see page 3, line 12 - line 30 see page 11, line 9 - line 28 see page 14, line 26 - page 16, line 4 ---	1-4
X,P	W.NEUPERT ET AL.: "Effects of ibuprofen enantiomers and its coenzyme A thioesters on human prostaglandin endoperoxide synthases" BR.J.PHARMACOL., vol. 122, no. 3, October 1997, pages 487-492, XP002077652 see the whole document see page 488, left-hand column, line 7 - line 11 see page 491, last paragraph ---	1-4
X	G.KLEIN: "Isomerischer Ballast: Pharmakologische Spitzfindigkeit oder medizinischer Fortschritt?" THERAPIEWOCHE, vol. 8, no. 12, December 1993, pages 652-657, XP002077653 ÖSTERREICH see the whole document ---	1-4
Y	C.-S. CHEN ET AL.: "Metabolic stereoisomeric inversion of ibuprofen in mammals" BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA, vol. 1078, no. 3, 1991, pages 411-417, XP002077654 see abstract ---	1-4
Y	R.D.KNIHINICKI ET AL.: "CHIRAL INVERSION OF 2-ARYLPROPIONIC ACID NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS--1. IN VITRO STUDIES OF IBUPROFEN AND FLURBIPROFEN" BIOCHEM.PHARMACOL., vol. 38, no. 24, 1989, pages 4389-4395, XP002077655 see abstract ---	1-4
Y	T.S.TRACY ET AL.: "METABOLIC INVERSION OF (R)-IBUPROFEN" DRUG METAB. DISPOS., vol. 21, no. 1, January 1993 - February 1993, pages 114-120, XP002077656 see abstract --- -/--	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No.

PCT/EP 98/02318

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	T.S.TRACY ET AL.: "METABOLIC INVERSION OF (R)-IBUPROFEN" DRUG.METAB.DISPOS., vol. 20, no. 2, March 1992 - April 1992, pages 322-327, XP002077657 see abstract ---	1-4
Y	R.D.KNIHINICKI ET AL.: "CHIRAL INVERSION OF 2-ARYLPROPIONIC ACID NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS--II. RACEMIZATION AND HYDROLYSIS OF (R)- AND (S)-IBUPROFEN-CoA THIOESTERS" BIOCHEM.PHARMACOL., vol. 42, no. 10, 24 October 1991, pages 1905-1911, XP002077658 see abstract ---	1-4
Y	S.D.HALL ET AL.: "The role of coenzyme A in the biotransformation of 2-arylpropionic acids" CHEM. BIOL. INTERACT., vol. 90, no. 3, March 1994, pages 235-251, XP002077659 see abstract ---	1-4
Y	S.MENZEL ET AL.: "Is the formation of R-ibuprofenyl-adenylate the first stereoselective step of chiral inversion?" BIOCHEM.PHARMACOL., vol. 48, no. 5, 30 August 1994, pages 1056-1058, XP002077660 see abstract ---	1-4
Y	C.KEMAL ET AL.: "COENZYME A ESTERS OF 2-ARYLOXYPHENOXYPROPIONATE HERBICIDES AND 2-ARYLPROPIONATE ANTIINFLAMMATORY DRUGS ARE POTENT AND STEREOSELECTIVE INHIBITORS OF RAT LIVER ACETYL-CoA CARBOXYLASE" LIFE SCI., vol. 50, no. 7, 1992, pages 533-540, XP002077661 see abstract ---	1-4
A	A.M.EVANS: "Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs" EUR.J.CLIN.PHARMACOL., vol. 42, no. 3, March 1992, pages 237-256, XP002077662 see the whole document --- -/--	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/02318

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	K.WILLIAMS ET AL.: "The stereoselective uptake of ibuprofen enantiomers into adipose tissue" BIOCHEM. PHARMACOL., vol. 35, no. 19, 1986, pages 3403-3405, XP002077663 see the whole document ----	1-4
A	K.M.KNIGHTS ET AL.: "Enhanced chiral inversion of R-ibuprofen in liver from rats treated with clofibric acid" BIOCHEM. PHARMACOL., vol. 41, no. 11, 1991, pages 1775-1777, XP002077664 see the whole document ----	1-4
A	R.BRUGGER ET AL.: "Isolation and Characterization of Rat Liver Microsomal R-Ibuprofenyl-CoA Synthetase" BIOCHEM. PHARMACOL., vol. 52, no. 7, 1996, pages 1007-1013, XP002077665 see abstract ----	1-4
X	EP 0 255 164 A (ZAMBON S.P.A.) 3 February 1988 see page 3, line 30 - line 31 -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP98/02318

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 3-4
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claim(s) 3-4 relate(s) to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☒ Claims Nos.: 1-4 (partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/02318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0299558 A	18-01-1989	DE 3882453 A DE 3882453 T ES 2059492 T IE 61906 B JP 1086898 A US 5108917 A	26-08-1993 18-11-1993 16-11-1994 30-11-1994 31-03-1989 28-04-1992
WO 9310762 A	10-06-1993	DE 4140179 A AT 139690 T AU 670048 B AU 3080892 A CA 2125281 A DE 59206675 D DK 615441 T EP 0615441 A ES 2090712 T GR 3020374 T	09-06-1993 15-07-1996 04-07-1996 28-06-1993 10-06-1993 01-08-1996 29-07-1996 21-09-1994 16-10-1996 30-09-1996
WO 9748391 A	24-12-1997	AU 3641597 A	07-01-1998
EP 0255164 A	03-02-1988	DE 3787844 D DE 3787844 T EP 0565146 A ES 2060592 T JP 63023857 A US 4806567 A US 4812477 A	25-11-1993 10-02-1994 13-10-1993 01-12-1994 01-02-1988 21-02-1989 14-03-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/02318

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/19 A61K31/70

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 299 558 A (GIST-BROCADES N.V.) 18. Januar 1989 siehe Seite 2, Zeile 15 - Zeile 17 ---	1-4
X	WO 93 10762 A (ALFATEC-PHARMA GMBH ET AL.) 10. Juni 1993 siehe Seite 8, Zeile 4 - Zeile 9; Ansprüche 18-22 ---	1-4
X	W. NEUPERT ET AL.: "STEREOSELECTIVE INHIBITION OF CYCLOOXYGENASE-1 (COX-1) AND COX-2 BY IBOPROFENOYL-CoA-THIOESTERS AND IBUPROFEN ENANTIOMERS" NAUNYN SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL., Bd. 335, Nr. SUPPL. 11. - 13. März 1997, Seite R127 XP002077651 siehe Zusammenfassung ---	1-4
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. September 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/09/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Theuns, H

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitrag Anspruch Nr.
X.P	WO 97 48391 A (ADVANCED RESEARCH AND TECHNOLOGY INSTITUTE) 24. Dezember 1997 siehe Seite 3, Zeile 12 - Zeile 30 siehe Seite 11, Zeile 9 - Zeile 28 siehe Seite 14, Zeile 26 - Seite 16, Zeile 4 ---	1-4
X.P	W.NEUPERT ET AL.: "Effects of ibuprofen enantiomers and its coenzyme A thioesters on human prostaglandin endoperoxide synthases" BR.J.PHARMACOL.. Bd. 122, Nr. 3, Oktober 1997, Seiten 487-492, XP002077652 siehe das ganze Dokument siehe Seite 488, linke Spalte, Zeile 7 - Zeile 11 siehe Seite 491, letzter Absatz ---	1-4
X	G.KLEIN: "Isomerischer Ballast: Pharmakologische Spitzfindigkeit oder medizinischer Fortschritt?" THERAPIEWOCHE, Bd. 8, Nr. 12, Dezember 1993, Seiten 652-657, XP002077653 ÖSTERREICH siehe das ganze Dokument ---	1-4
Y	C.-S. CHEN ET AL.: "Metabolic stereoisomeric inversion of ibuprofen in mammals" BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA, Bd. 1078, Nr. 3, 1991, Seiten 411-417, XP002077654 siehe Zusammenfassung ---	1-4
Y	R.D.KNIHINICKI ET AL.: "CHIRAL INVERSION OF 2-ARYLPROPIONIC ACID NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS--1. IN VITRO STUDIES OF IBUPROFEN AND FLURBIPROFEN" BIOCHEM.PHARMACOL., Bd. 38, Nr. 24, 1989, Seiten 4389-4395, XP002077655 siehe Zusammenfassung ---	1-4
Y	T.S.TRACY ET AL.: "METABOLIC INVERSION OF (R)-IBUPROFEN" DRUG METAB. DISPOS., Bd. 21, Nr. 1, Januar 1993 - Februar 1993, Seiten 114-120, XP002077656 siehe Zusammenfassung ---	1-4
	--- -/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr
Y	T.S.TRACY ET AL.: "METABOLIC INVERSION OF (R)-IBUPROFEN" DRUG.METAB.DISPOS.. Bd. 20, Nr. 2, März 1992 - April 1992, Seiten 322-327, XP002077657 siehe Zusammenfassung ---	1-4
Y	R.D.KNIHINICKI ET AL.: "CHIRAL INVERSION OF 2-ARYLPROPIONIC ACID NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS--II. RACEMIZATION AND HYDROLYSIS OF (R)- AND (S)-IBUPROFEN-CoA THIOESTERS" BIOCHEM.PHARMACOL., Bd. 42, Nr. 10, 24. Oktober 1991, Seiten 1905-1911, XP002077658 siehe Zusammenfassung ---	1-4
Y	S.D.HALL ET AL.: "The role of coenzyme A in the biotransformation of 2-arylpropionic acids" CHEM. BIOL. INTERACT., Bd. 90, Nr. 3, März 1994, Seiten 235-251, XP002077659 siehe Zusammenfassung ---	1-4
Y	S.MENZEL ET AL.: "Is the formation of R-ibuprofenyl-adenylate the first stereoselective step of chiral inversion?" BIOCHEM.PHARMACOL., Bd. 48, Nr. 5, 30. August 1994, Seiten 1056-1058, XP002077660 siehe Zusammenfassung ---	1-4
Y	C.KEMAL ET AL.: "COENZYME A ESTERS OF 2-ARYLOXYPHENOXYPROPIONATE HERBICIDES AND 2-ARYLPROPIONATE ANTIINFLAMMATORY DRUGS ARE POTENT AND STEREOSELECTIVE INHIBITORS OF RAT LIVER ACETYL-CoA CARBOXYLASE" LIFE SCI., Bd. 50, Nr. 7, 1992, Seiten 533-540, XP002077661 siehe Zusammenfassung ---	1-4
A	A.M.EVANS: "Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs" EUR.J.CLIN.PHARMACOL., Bd. 42, Nr. 3, März 1992, Seiten 237-256, XP002077662 siehe das ganze Dokument ---	1-4
	--- -/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	K.WILLIAMS ET AL.: "The stereoselective uptake of ibuprofen enantiomers into adipose tissue" BIOCHEM. PHARMACOL., Bd. 35, Nr. 19, 1986, Seiten 3403-3405, XP002077663 siehe das ganze Dokument ----	1-4
A	K.M.KNIGHTS ET AL.: "Enhanced chiral inversion of R-ibuprofen in liver from rats treated with clofibrilic acid" BIOCHEM. PHARMACOL., Bd. 41, Nr. 11, 1991, Seiten 1775-1777, XP002077664 siehe das ganze Dokument ----	1-4
A	R.BRUGGER ET AL.: "Isolation and Characterization of Rat Liver Microsomal R-Ibuprofenyl-CoA Synthetase" BIOCHEM.PHARMACOL., Bd. 52, Nr. 7, 1996, Seiten 1007-1013, XP002077665 siehe Zusammenfassung ----	1-4
X	EP 0 255 164 A (ZAMBON S.P.A.) 3. Februar 1988 siehe Seite 3, Zeile 30 - Zeile 31 -----	1-4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/02318

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 3-4
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 3-4
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
K rpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-4 (teilweise)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefördert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/02318

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0299558 A	18-01-1989	DE 3882453 A	26-08-1993
		DE 3882453 T	18-11-1993
		ES 2059492 T	16-11-1994
		IE 61906 B	30-11-1994
		JP 1086898 A	31-03-1989
		US 5108917 A	28-04-1992
WO 9310762 A	10-06-1993	DE 4140179 A	09-06-1993
		AT 139690 T	15-07-1996
		AU 670048 B	04-07-1996
		AU 3080892 A	28-06-1993
		CA 2125281 A	10-06-1993
		DE 59206675 D	01-08-1996
		DK 615441 T	29-07-1996
		EP 0615441 A	21-09-1994
		ES 2090712 T	16-10-1996
		GR 3020374 T	30-09-1996
WO 9748391 A	24-12-1997	AU 3641597 A	07-01-1998
EP 0255164 A	03-02-1988	DE 3787844 D	25-11-1993
		DE 3787844 T	10-02-1994
		EP 0565146 A	13-10-1993
		ES 2060592 T	01-12-1994
		JP 63023857 A	01-02-1988
		US 4806567 A	21-02-1989
		US 4812477 A	14-03-1989

THIS PAGE BLANK (USPTO)